



Komentarz do zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego opublikowanych w *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 273–288

Commentary on an Endocrine Society clinical practice guidelines published in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 273–288

Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Hiperprolaktynemia jest jednym z najczęstszych zaburzeń hormonalnych i mimo stałego postępu wiedzy na jej temat nadal sprawia trudności diagnostyczno-terapeutyczne endokrynologom, ginekologom i lekarzom innych specjalności. Problem ten dotyczy także Stanów Zjednoczonych, stąd Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne (*The Endocrine Society*) przedstawiło w numerze *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (JCEM) z lutego 2011 r. swoje zalecenia dotyczące tego tematu [1]. Siedmioosobowa grupa ekspertów (w tym dwóch Europejczyków) przedstawiła członkom Towarzystwa propozycję zaleceń już rok wcześniej (luty 2010 r.), którą po uwzględnieniu uwag zmodyfikowano i złożono do druku w JCEM w lipcu, a ostatecznie zaakceptowano do druku w październiku 2010 r. Jako członek Towarzystwa mogłem także „wtrącić swoje trzy grosze” w prace nad tekstem zaleceń i zauważam pewne różnice między pierwotnym tekstem a ostatecznym.

Zalecenia opierają się na gradacji (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation — GRADE system*) zależnej od wagi i jakości dowodów naukowych będących ich podstawą. W przypadku jednoznacznie silnych dowodów o znacznej jakości używa się zwrotu „zaleca się”, zaś w przypadku słabszych dowodów zwrotu „sugeruje się”. W swoim komentarzu pragnę skrótkowo przedstawić Czytelnikom amerykańskie zalecenia, zwracając szczególnie uwagę na zmiany w podejściu do problemu oraz polskie realia.

W celu rozpoznania hiperprolaktynemii autorzy zalecają jednorazowe oznaczenie stężenia prolaktyny (PRL) w warunkach nieobecności czynników mogących zafałszować wynik. Nie zaleca się wykonywania testów dynamicznych — zwracam uwagę, że często

stosowanego w Polsce testu z metoklopramidem nie wymieniono w żadnym miejscu zaleceń. W przypadkach bezobjawowej hiperprolaktynemii autorzy sugerują przeprowadzenie badania w kierunku makroprolaktynemii, a w sytuacji gdy obecności dużego guza towarzyszy nieznacznie podwyższone stężenie PRL sugerują rozcieńczanie próbki w celu wykluczenia błędu laboratoryjnego związanego z tak zwanym efektem haka (*hook effect*).

U pacjentów z objawową hiperprolaktynemią zaleca się wykluczenie przyczyny polekowej, niewydolności nerek, niedoczynności tarczycy i guzów okolicy siodła tureckiego.

W przypadkach gdy podejrzewa się przyczynę polekową, autorzy sugerują odstawienie na 3 dni leku mogącego wywoływać hiperprolaktynemię lub zastąpienie go innym, a następnie powtórzenie oznaczenia PRL. W przypadku niemożliwości takiego postępowania zaleca się wykonanie badania tomografii rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) w celu rozstrzygnięcia, czy nie jest to guz okolicy siodła tureckiego. Sugeruje się, aby nie leczyć agonistami dopaminy pacjentów z bezobjawową hiperprolaktynemią pochodzenia polekowego, a w przypadku objawów hipogonadyzmu lub niskiej masy kostnej stosować hormony płciowe (estrogeny lub testosteron). Autorzy sugerują, aby pierwszym krokiem w postępowaniu u pacjentów z polekową hiperprolaktynemią było odstawienie leku, o ile jest to możliwe. Jeżeli nie ma takiej możliwości, powinien on zostać zastąpiony lekiem o podobnych właściwościach niepowodującym hiperprolaktynemii. Gdy jest to niemożliwe, sugeruje się ostrożne zastosowanie agonisty dopaminy w po-



rozumieniu z lekarzem ordynującym pacjentowi leki zwiększające stężenie PRL. W tym fragmencie zaleceń pojawia się pewna niekonsekwencja, gdyż z jednej strony sugeruje się nieleczenie bezobjawowej polekowej hiperprolaktynemii, a z drugiej ostrożne wdrożenie agonisty dopaminy; wydaje się, że zabrakło w drugiej części słowa „objawowej”.

W przypadkach objawowych *prolaktynoma*, niezależnie od wielkości, zaleca się leczenie agonistą dopaminy w celu zmniejszenia wydzielania PRL, zmniejszenia wielkości guza i przywrócenia funkcji płciowych. Jako lek pierwszego wyboru spośród agonistów dopaminy zaleca się kabergolinę z uwagi na większą skuteczność w aspekcie normalizacji wydzielania PRL i zmniejszenia wielkości guza. W Polsce leczenie kabergoliną nie jest refundowane, a koszty terapii znacznie przekraczają koszty leczenia pochodnymi bromokryptyny. Treść niniejszych zaleceń mogłaby być więc podstawą dla Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i władz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego do wystąpienia do odpowiednich instytucji z wnioskiem o wprowadzenie refundacji leczenia kabergoliną. Sugeruje się, aby nie leczyć agonistami dopaminy pacjentów z *mikroprolaktynoma* bez objawów klinicznych, równocześnie sugerowane jest leczenie agonistą dopaminy lub środkiem antykoncepcyjnym u niemiesiączkujących pacjentek z *mikroprolaktynoma*. Po co najmniej 2 latach leczenia agonistą dopaminy sugeruje się zmniejszanie dawkowania i być może odstawienie leczenia, o ile nie utrzymuje się hiperprolaktynemia i nie ma obrazu guza w badaniu MR.

U pacjentów, u których występuje oporność na bromokryptynę, zaleca się zmianę leku na kabergolinę, zaś przy trudności w normalizacji wydzielania PRL i zmniejszenia wielkości guza przy stosowaniu standardowych dawek leków zaleca się dalsze zwiększanie dawki zamiast kierowania chorego do leczenia operacyjnego. Zagrożenie włóknieniem zastawek serca jest niewielkie z uwagi na wielkość dawek kabergoliny stosowanych w hiperprolaktynemii w porównaniu z dawkami w leczeniu choroby Parkinsona. Leczenie neurochirurgiczne sugeruje się, gdy pacjent nie toleruje dużej dawki kabergoliny lub nie uzyskuje się u niego odpowiedzi na leczenie agonistą dopaminy. Radioterapię sugeruje się przy nieskuteczności leczenia ope-

racyjnego lub w przypadkach złośliwych *prolaktynoma*, wówczas sugeruje się także leczenie temozolomidem.

Autorzy zalecają, aby przerwać leczenie agonistą dopaminy z chwilą potwierdzenia ciąży. W wyjątkowych przypadkach, gdy makrogruczolak jest inwazyjny lub przylega do skrzyżowania wzrokowego, zaleca się kontynuację leczenia farmakologicznego. Nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia PRL u kobiet w ciąży, ani badań MR, o ile nie ma podejrzenia wzrostu guza na podstawie badania pola widzenia. U kobiet z makrogruczolakiem, u których nie uzyskano farmakologicznie zmniejszenia guza lub u których występuje nietolerancja agonistów dopaminy, zaleca się rozważenie leczenia operacyjnego przed zajściem w ciążę. Gdy pojawią silne bóle głowy lub zaburzenia widzenia, zaleca się badanie pola widzenia, a następnie wykonanie MR bez kontrastu. U pacjentek, u których wystąpią objawy wzrostu *prolaktynoma* w ciąży, zalecane jest stosowanie bromokryptyny.

W podsumowaniu można podkreślić główne wnioski wynikające z zaleceń:

- wiele powszechnie stosowanych leków może powodować hiperprolaktynemię i w pierwszej kolejności należy uwzględnić tę przyczynę;
- przed skierowaniem pacjenta na zabieg neurochirurgiczny należy wykorzystać wszystkie możliwości leczenia agonistami dopaminy;
- lekiem z wyboru jest kabergolina;
- podano zasady postępowania z chorymi z *prolaktynoma* w ciąży.

Jestem przekonany, że przedstawione zalecenia mogą być wzorcowym przykładem obiektywnej analizy danych, której podstawą jest medycyna oparta na dowodach naukowych, i jako takie powinny być także powszechnie przyjęte i stosowane przez polskich endokrynologów. Rolą odpowiednich instytucji jest zwiększenie dostępności określonych leków (kabergolina) i procedur (rezonans magnetyczny) w celu poprawy jakości opieki medycznej nad chorymi z hiperprolaktynemią.

Piśmiennictwo

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR i wsp. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–288.